

Die transkutane  
Sauerstoffdruckmessung  
zur Therapiekontrolle  
bei arterieller Verschußkrankheit

Cornelia Jäckel





Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554616\\_0042](https://archive.org/details/IA41554616_0042)



Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München  
Vorstand: Professor Dr. G. Heberer

Die transkutane Sauerstoffdruckmessung  
zur Therapiekontrolle bei  
arterieller Verschußkrankheit

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cornelia Jäckel  
aus Augsburg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. L. Sunder-Plassmann

Mitberichterstatter:

1. Prof. Dr. G. Heberer
2. Prof. Dr. E. Martin

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

11. Juni 1987

# Inhaltsverzeichnis

|         |                                                                                                                                                        |    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | Einleitung                                                                                                                                             | 1  |
| 2       | Material und Methodik                                                                                                                                  | 3  |
| 2.1     | Meßprinzip                                                                                                                                             | 3  |
| 2.2     | Patientengut                                                                                                                                           | 3  |
| 2.3     | Meßgruppen                                                                                                                                             | 4  |
| 2.4     | Statistische Methoden                                                                                                                                  | 6  |
| 3       | Ergebnisse                                                                                                                                             | 7  |
| 3.1     | TcPO <sub>2</sub> -Ausgangswerte der unteren Extremität bei AVK Stadium IIb, III und IV                                                                | 7  |
| 3.2     | Veränderungen des tcPO <sub>2</sub> unter der Infusion vasoaktiver Medikamente                                                                         | 9  |
| 3.2.1   | Naftidrofuryl 600 mg/h                                                                                                                                 | 9  |
| 3.2.2   | Naftidrofuryl 240 mg/h                                                                                                                                 | 12 |
| 3.2.3   | Veränderungen des tcPO <sub>2</sub> unter der Infusion von Buflomedil ( 1,5 mg/kg, 3 mg/kg ) bzw. unter der Infusion von Placebo ( 1 ml 0,9% NaCl/kg ) | 16 |
| 3.2.3.1 | Infusion von Placebo ( 1 ml NaCl 0,9%/kg/20 min )                                                                                                      | 17 |
| 3.2.3.2 | Infusion von Buflomedil ( 1,5 mg/kg/20 min )                                                                                                           | 19 |
| 3.2.3.3 | Infusion von Buflomedil ( 3 mg/kg/20 min )                                                                                                             | 21 |
| 3.2.3.4 | Vergleich Buflomedil hochdosiert - Placebo                                                                                                             | 23 |

|         |                                                                                                                                              |    |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4       | Diskussion                                                                                                                                   | 24 |
| 4.1     | Beeinflussung des $tcPO_2$ durch lokale Faktoren bei Gefäßgesunden und bei arterieller Verschlusskrankheit                                   | 24 |
| 4.1.1   | Beschaffenheit der Haut                                                                                                                      | 24 |
| 4.1.1.1 | Untere Schicht                                                                                                                               | 24 |
| 4.1.1.2 | Mittlere Schicht                                                                                                                             | 24 |
| 4.1.1.3 | Obere Schicht                                                                                                                                | 24 |
| 4.1.2   | Prinzip der transkutanen $PO_2$ Messung                                                                                                      | 26 |
| 4.1.3   | Beeinflussender Faktor: Hyperthermie                                                                                                         | 27 |
| 4.1.4   | Beeinflussender Faktor: Epidermis                                                                                                            | 27 |
| 4.1.5   | Beeinflussender Faktor: Sauerstoffverbrauch der Elektrode                                                                                    | 28 |
| 4.1.6   | Beeinflussender Faktor: Hyperämie                                                                                                            | 28 |
| 4.1.7   | Unterschiedliche Bedeutung der den $tcPO_2$ beeinflussenden Faktoren bei Gefäßgesunden und bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit | 29 |
| 4.2     | Bedeutung der transkutanen $PO_2$ Messung bei arterieller Verschlusskrankheit                                                                | 30 |
| 4.3     | Effekte vasoaktiver Medikamente                                                                                                              | 32 |
| 4.3.1   | Voraussetzungen für die Wirksamkeit vasoaktiver Medikamente                                                                                  | 32 |
| 4.3.2   | Naftidrofuryl                                                                                                                                | 33 |
| 4.3.3   | Buflomedil                                                                                                                                   | 34 |
| 4.3.4   | Wirksamkeitsnachweis von Naftidrofuryl und Buflomedil bei AVK mit Hilfe der transkutanen Sauerstoffdruckmessung                              | 35 |
| 5       | Zusammenfassung                                                                                                                              | 39 |
| 6       | Literaturverzeichnis                                                                                                                         | 41 |

## 1 Einleitung

In den letzten Jahren konnten die Erkenntnisse zur Pathophysiologie der arteriellen Verschlusskrankheit ( im folgenden AVK ) entscheidend erweitert werden. Das Hauptaugenmerk richtet sich dabei auf Veränderungen innerhalb der Mikrozirkulation von Haut und Muskulatur einerseits und auf die Beeinflussung des Kollateralkreislaufes andererseits. Mit neuen, intravital anwendbaren Methoden ließ sich zeigen, daß vor allem streng lokale Störungen der Blutverteilung innerhalb kleiner Funktionseinheiten der Mikrozirkulation an der unterschiedlich in Haut und Muskulatur nachweisbaren Gewebhypoxie beteiligt sind. Das aus den konventionellen Untersuchungsmethoden hergeleitete Konzept der normalen Ruhedurchblutung und lediglich insuffizienten Arbeitshyperämie, wurde durch die Blutverteilungsstörung der Mikrozirkulation in Ruhe erweitert. Wesentlicher Bestandteil der Verteilungsstörung ist das Fehlen der arteriolen Vasomotion, der dauernden rhythmischen, aktiven Kaliberveränderung der präkapillären Einlaßventile, welches bei der AVK ersetzt ist durch monotone Ruhedilatation dieser Gefäßabschnitte, die ihre bedarfsangepaßte Steuerfunktion somit eingebüßt haben. Überwiegend physikalische Eigenschaften des Blutes ( Viskosität, Fließverhalten der Einzelzelle ) bestimmen demnach bei der AVK über die lokale Blutverteilung und nicht die vom Gewebebedarf selbst gesteuerte Vasomotion.

Vasoaktive Medikamente gerieten in jüngster Vergangenheit ein wenig in Verruf, weil es selten gelang, mit konventionellen Meßmethoden ( Doppler Druckmessung, Oszillographie, Plethysmographie ) ihre Wirksamkeit auf die Gesamtdurchblutung zahlenmäßig unter Beweis zu stellen. Seitdem jedoch lokal messende Verfahren wie Kapillaroskopie, Gewebe  $PO_2$  Messung und  $tcPO_2$  Messung in die Klinik eingeführt wurden, gelingt es in zunehmendem Maß, die Wirksamkeit einer neuen Generation sogenannter vasoakti-

ver Medikamente auf der Ebene der Mikrozirkulation zweifelsfrei und objektiv nachzuweisen. In der hier vorgelegten Arbeit sollte deshalb untersucht werden, ob sich mit der  $tcPO_2$  Messung bei zwei der neueren Präparate ( Naftidrofuryl<sup>+</sup>) und Buflomedil<sup>++</sup>) ) eine Wirkung innerhalb der Mikrozirkulation der Haut objektivieren läßt, nachdem in vorausgegangenen Studien die Relevanz der  $tcPO_2$  Messung zur Beurteilung der AVK nachgewiesen worden war.

---

<sup>+</sup>)Dusodril-Pi<sup>R</sup>; Lipha Arzneimittel GmbH Essen

<sup>++</sup>)Bufedil<sup>R</sup>; Deutsche Abbott GmbH Wiesbaden

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Meßprinzip

Die  $tcPO_2$  Messung wird mit Hilfe einer Transoxode<sup>†</sup>) vorgenommen. Das System setzt sich aus einer Clark- $PO_2$ -Elektrode mit drei 15  $\mu m$  dicken, in Glas eingeschmolzenen Platinkathoden und einer ringförmigen Silber-Silber-Anode mit eingebautem Heizelement zur Hyperthermischerzeugung zusammen.

Als Sondentemperatur wurden 44°C gewählt, da sich die Hautkapillaren bei dieser Temperatur maximal erweitern und so die maximale Hyperämie erzeugt wird ( Huch R. u. Mit. 1972 ). Die Eichung des Systems wird einerseits gegen einen  $PO_2$  von Null mit Hilfe einer Nulllösung, andererseits gegen den  $PO_2$  der Raumluft - annähernd 155 mmHg - vorgenommen.

Nach Bespannung der Elektrode mit einer gasdurchlässigen, aber elektrisch isolierenden Cellophanmembran, wird sie mit Hilfe eines doppelseitig klebenden Ringes auf der rasierten und mit Alkohol gereinigten Haut befestigt.

Die Meßpunkte lagen bei einer Patientengruppe am lateralen oberen Teil des Oberschenkels, am oberen Teil des Unterschenkels über der Tibia und am Fußrücken. Bei den anderen Patientengruppen wurde nur am Unterschenkel und am Fußrücken gemessen.

Die Patienten lagen mit einem leichten Laken bedeckt in einem Raum mit der konstanten Temperatur von 25°C.

### 2.2 Patientengut

Alle Patienten litten an arterieller Verschlusskrankheit Stadium IIb - IV nach Fontaine. Bei den meisten Patien-

---

<sup>†</sup>)Servomed Oxymonitor SM 361; Hellige GmbH

ten lag ein Verschluß der Arteria femoralis superficialis vor. Zusätzlich ließ sich bei vielen angiographisch ein Verschluß der Unterschenkelgefäße und/oder der Arteria iliaca communis bzw. externa darstellen. Bei allen Patienten war eine rekonstruktive Gefäßoperation vorgesehen.

### 2.3 Meßgruppen

Die Studie wurde in drei Meßgruppen aufgeteilt durchgeführt.

Bei der ersten und zweiten Gruppe sollte in einer offen angelegten Therapiestudie geprüft werden, inwieweit eine Steigerung des  $tcPO_2$  bei Gefäßkranken durch Infusion von Naftidrofuryl<sup>+</sup>) nachzuweisen war.

Bei der dritten Gruppe erfolgte in einer Doppelblindstudie der Versuch, den  $tcPO_2$  bei Gefäßkranken durch Infusion von Buflomedil<sup>++</sup>) anzuheben.

#### Gruppe 1:

Diese Gruppe bestand aus 10 Patienten beiderlei Geschlechts, die an einer AVK Stadium III oder IV nach Fontaine litten. Nach dem Anlegen der Elektroden, am Oberschenkel fortlaufend, am Unterschenkel und am Fußrücken wechselnd, wurde 30 Minuten gewartet, bis die Steady-state Bedingungen mit Sicherheit bestanden, d.h. bis eine maximale und konstante Hyperämie der Haut erzeugt war. Nach der Ablesung der jeweiligen  $PO_2$ -Werte konnte mit der Infusionsbehandlung begonnen werden. Sie bestand in der Zufuhr von 600 mg Naftidrofuryl während einer Stunde. Die erneute Ablesung der  $PO_2$ -Werte fand nach dem Ende der Infusion statt. Vor und während der Infusion erfolgte viertelstündlich die Kontrolle der RR-Werte.

---

<sup>+</sup>)Dusodril-Pi<sup>R</sup>; Lipha Arzneimittel GmbH Essen

<sup>++</sup>)Bufoedil<sup>R</sup>; Deutsche Abbott GmbH Wiesbaden

#### Gruppe 2:

In dieser Gruppe befanden sich 16 Patienten beiderlei Geschlechts, die an einer AVK Stadium III oder IV nach Fontaine litten. Die Messungen erfolgten fortlaufend am Unterschenkel und am Fußrücken, Meßbeginn war wie bei Gruppe 1 nach 30 Minuten Aufwärmzeit der Haut. Nach Ablesung der jeweiligen  $tcPO_2$ -Werte wurde mit der Infusionsbehandlung, 240 mg Naftidrofuryl über die Dauer einer Stunde, begonnen. Die Ablesung der  $tcPO_2$ -Werte erfolgte viertelstündlich während der Infusion und 15 Minuten nach dem Infusionsende. Die RR-Kontrolle fand viertelstündlich statt.

#### Gruppe 3:

Die Gruppe 3 setzte sich aus 24 Patienten beiderlei Geschlechts zusammen, die an einer AVK Stadium IIb nach Fontaine litten. Die Untersuchung erfolgte in Form einer Doppelblindstudie, d.h. jeder Patient erhielt an einem Tag eine Lösung A oder B, am nächsten Tag eine Lösung C über jeweils 20 Minuten infundiert. Weder Patient noch Untersucher kannten den Inhalt der Lösungen zur Zeit der Messungen. Die Infusionsmenge betrug 1ml/kg Körpergewicht. Die Messungen erfolgten fortlaufend am Unterschenkel und am Fußrücken. Nach 15 Minuten Aufwärmzeit der Haut begann die Infusionsbehandlung. Die  $tcPO_2$ -Werte vor und nach der Infusionsbehandlung wurden notiert. Die Entschlüsselung der Lösungsinhalte fand erst nach Abschluß der Untersuchungen statt: Die Lösung A enthielt 1,5 mg/ml Buflomedil, die Lösung B 3 mg/ml Buflomedil, die Lösung C bestand aus 0,9%iger Kochsalzlösung. So erhielt jeder Patient jeweils eine Infusion mit Buflomedil in niedriger oder hoher Konzentration und eine Infusion mit Placebo ( 0,9% NaCl ).

## 2.4 Statistische Methoden

Nach der Bestimmung des arithmetischen Mittels (  $\bar{x}$  ) sowie des mittleren Fehlers ( S.E.M. ) des  $tcPO_2$  vor und nach der Infusionsbehandlung diente der t-Test für verbundene Stichproben zur Bestimmung der Signifikanz. Mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben konnte die Signifikanz der Wirkung von Buflomedil gegenüber Placebo bestimmt werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 TcPO<sub>2</sub>-Ausgangswerte der unteren Extremität bei AVK Stadium IIb, III und IV

Die tcPO<sub>2</sub>-Werte aller Patienten ( Gruppe 1, 2, 3 ) vor Infusionsbeginn nach einer Einstellzeit von 30 Minuten bei einer konstanten Zimmertemperatur von 25°C sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

| Gruppe | AVK Stadium | n  | Os (mmHg)             | US (mmHg)             | FR (mmHg)             |
|--------|-------------|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1      | III/IV      | 10 | 25,5 <sup>±</sup> 6,9 | 15,9 <sup>±</sup> 6   | 12,4 <sup>±</sup> 6,1 |
|        |             |    | └ p<0,1 ─┘└ p<0,15 ─┘ |                       |                       |
| 2      | III/IV      | 16 |                       | 31,8 <sup>±</sup> 4,7 | 13,3 <sup>±</sup> 5,2 |
|        |             |    |                       | └ p<0,0025 ─┘         |                       |
| 3      | IIb         | 24 |                       | 43,1 <sup>±</sup> 4,4 | 33,8 <sup>±</sup> 4,9 |
|        |             |    |                       | └ p<0,01 ─┘           |                       |

Tab. 1: TcPO<sub>2</sub>-Ausgangswerte der unteren Extremität bei arterieller Verschußkrankheit Stadium IIb, III und IV am Oberschenkel ( OS ), am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR )

Die Minderung der Perfusion von der proximalen zur distalen Extremität, die mit dem Absinken des tcPO<sub>2</sub> korreliert, zeigt sich bei allen drei Gruppen ( Abb. 1 ).

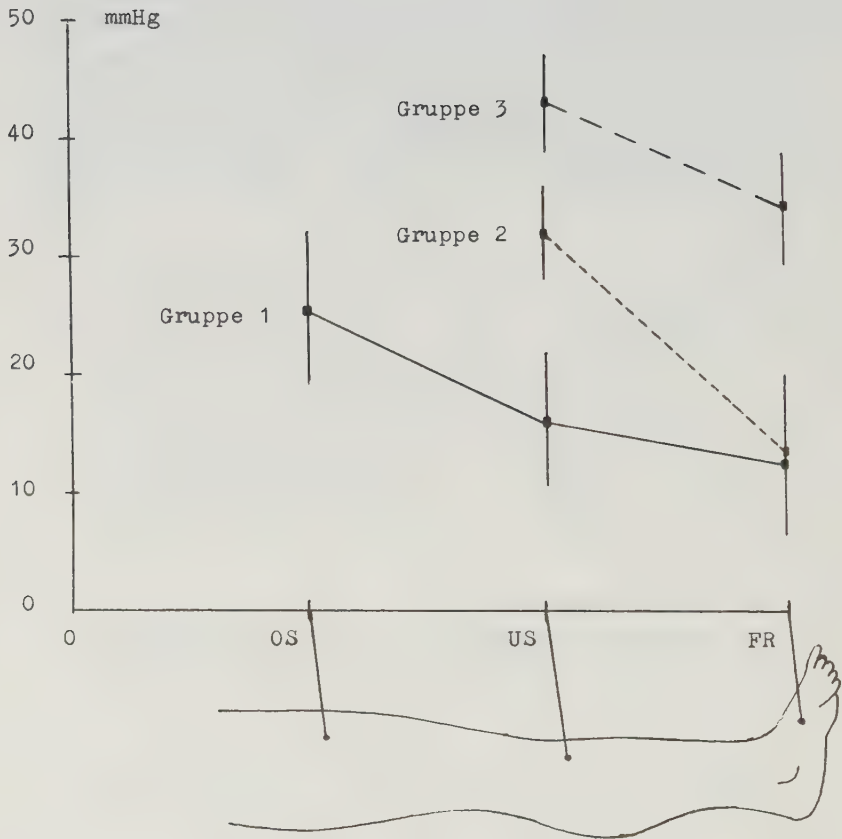


Abb. 1: TcPO<sub>2</sub> bei arterieller Verschlusskrankheit Stadium IIb, III und IV. Die Meßpunkte liegen auf dem Oberschenkel ( OS ), dem Unterschenkel ( US ) und dem Fußrücken ( FR )

### 3.2 Veränderungen des $tcPO_2$ unter der Infusion vasoaktiver Medikamente

#### 3.2.1 Naftidrofuryl 600 mg/h

Die Veränderungen des  $tcPO_2$  am Oberschenkel, am Unterschenkel und am Fußrücken, die durch die Infusion von 600 mg Naftidrofuryl/h hervorgerufen worden sind, zeigt Tab. 2.

| AVK Stadium    | Transkutaner Sauerstoffdruck ( mmHg ) |           |               |           |           |           |
|----------------|---------------------------------------|-----------|---------------|-----------|-----------|-----------|
|                | Oberschenkel                          |           | Unterschenkel |           | Fußrücken |           |
|                | prae inf.                             | post inf. | prae inf.     | post inf. | prae inf. | post inf. |
| III/IV         | 24                                    | 24        | 0             | 0         | 0         | 0         |
| III            | 30                                    | 35        | 31            | 25        | 6         | 6         |
| IV             | 51                                    | 41        | 10            | 10        | 0         | 0         |
| III/IV         | 0                                     | 8         | 0             | 6         | 0         | 0         |
| III/IV         | 27                                    | 47        | 17            | 27        | 27        | 37        |
| III            | 24                                    | 54        | 50            | 60        | 44        | 60        |
| IV             | 0                                     | 0         | 0             | 0         | 0         | 0         |
| III            | 66                                    | 62        | 43            | 66        | 47        | 57        |
| III            | 0                                     | 24        | 8             | 1         | 0         | 0         |
| IV             | 33                                    | 32        | 0             | 0         | 0         | 0         |
| $\bar{x}$ :    | 25,5                                  | 32,7      | 15,9          | 19,5      | 12,4      | 15,0      |
| $\pm S.E.M.$ : | 6,93                                  | 6,17      | 6,0           | 7,92      | 6,12      | 7,96      |

Tab.2:  $TcPO_2$  bei zehn Patienten mit AVK Stadium III/IV prae inf. ( = 30 min nach Anlegen der Elektroden zur Erreichung der Steady-state Bedingungen ) und post inf. ( = nach 600 mg Naftidrofuryl i.v./h )

Am Oberschenkel und am Unterschenkel ließen sich bei einem Anstieg von 25,5 mmHg auf 32,7 mmHg (  $p < 0,1$  ) bzw. von 15,9 mmHg auf 19,5 mmHg (  $p < 0,15$  ) keine signifikanten Veränderungen zwischen den transkutanen Sauerstoffpartialdrucken vor und nach der Infusion von 600 mg Naftidrofuryl/h nachweisen.

Am Fußrücken zeigte sich bei einem Anstieg von 12,4 mmHg auf 15,0 mmHg eine geringe Signifikanz (  $p < 0,05$  ). Die RR-Werte blieben bei allen Patienten während des Versuchs konstant.

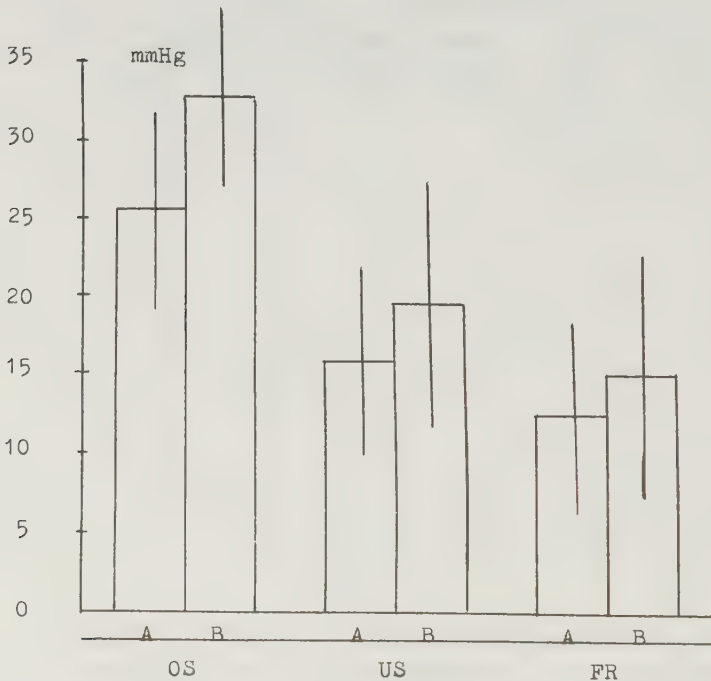


Abb. 2: Transkutane Sauerstoffdrucke am Oberschenkel ( OS ), am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR ) vor ( A ) und nach ( B ) der Infusion von 600 mg Naftidrofuryl/h bei zehn Patienten mit AVK III/IV

Aufgrund der hochgradigen AVK blieb bei mehreren Patienten der  $tcPO_2$  vor und während der Infusion an den jeweiligen Meßpunkten konstant bei 0 mmHg; man nimmt an, daß bei diesen Patienten die Gefäße an den Meßpunkten maximal erweitert sind und durch ein Medikament nicht mehr beeinflußt werden können. Auch nach Ausschluß dieser Patienten ergab sich am Ober- und Unterschenkel kein signifikanter  $tcPO_2$  Anstieg, lediglich am Fußrücken zeigte sich bei einem Anstieg von 31 mmHg auf 40 mmHg eine geringe Signifikanz (  $p < 0,05$  ).

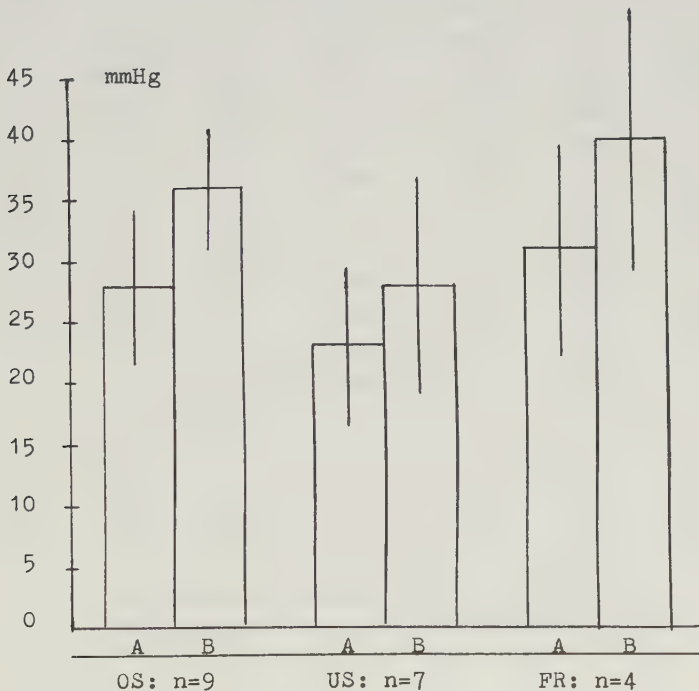


Abb. 3: Transkutane Sauerstoffdrucke nach Ausschluß der Patienten, bei denen der  $tcPO_2$  konstant bei 0 mmHg lag

### 3.2.2 Naftidrofuryl 240 mg/h

Die Tabellen 3 und 4 zeigen die Veränderungen des  $\text{tcPO}_2$  am Unterschenkel und am Fußrücken, die durch die Infusion von 240 mg Naftidrofuryl/h hervorgerufen worden sind.

#### Transkutaner Sauerstoffdruck ( mmHg )

##### Unterschenkel

| AVK       | 30 min    | 45 min         | 60 min | 75 min | 90 min | 105 min |
|-----------|-----------|----------------|--------|--------|--------|---------|
|           |           | Infusionsdauer |        |        |        |         |
| III       | 0         | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 47        | 48             | 51     | 49     | 41     | 37      |
| IV        | 2         | 33             | 32     | 41     | 44     | 52      |
| IV        | 24        | 22             | 32     | 24     | 21     | 3       |
| IV        | 40        | 54             | 53     | 50     | 52     | 58      |
| III/IV    | 47        | 54             | 64     | 72     | 77     | 91      |
| IV        | 56        | 47             | 58     | 52     | 55     | 73      |
| III       | 42        | 53             | 41     | 54     | 53     | 59      |
| IV        | 44        | 32             | 19     | 35     | 40     | 43      |
| IV        | 42        | 38             | 37     | 40     | 28     | 37      |
| III       | 54        | 50             | 52     | 52     | 54     | 54      |
| III       | 3         | 15             | 16     | 18     | 14     | 20      |
| III/IV    | 37        | 43             | 44     | 44     | 44     | 45      |
| IV        | 35        | 31             | 40     | 35     | 42     | 54      |
| IV        | 9         | 20             | 24     | 21     | 27     | 31      |
| III       | 27        | 33             | 29     | 31     | 31     | 33      |
|           | p < 0,025 |                |        |        |        |         |
| $\bar{x}$ | 31,81     | 35,81          | 37     | 38,63  | 38,94  | 43,13   |
| S.E.M.    | 4,71      | 3,93           | 4,25   | 4,33   | 4,63   | 5,88    |

Tab. 3:  $\text{tcPO}_2$  bei 16 Patienten mit AVK III/IV prae inf. ( = 30 min nach dem Anlegen der Elektroden ), 60 min während der Infusion von 240 mg Naftidrofuryl und post inf. ( = 15 min nach dem Ende der Infusion ), gemessen am Unterschenkel

Transkutaner Sauerstoffdruck ( mmHg )

Fußrücken

| AVK       | 30 min   | 45 min         | 60 min | 75 min | 90 min | 105 min |
|-----------|----------|----------------|--------|--------|--------|---------|
|           |          | Infusionsdauer |        |        |        |         |
| III       | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 19       | 29             | 24     | 17     | 18     | 30      |
| III/IV    | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 50       | 39             | 54     | 58     | 58     | 65      |
| III       | 49       | 50             | 37     | 47     | 55     | 69      |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| III       | 57       | 30             | 54     | 53     | 53     | 57      |
| III       | 1        | 9              | 7      | 9      | 7      | 7       |
| III/IV    | 28       | 36             | 33     | 33     | 33     | 31      |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| IV        | 0        | 0              | 0      | 0      | 0      | 0       |
| III       | 8        | 18             | 15     | 16     | 13     | 14      |
|           | p < 0,01 |                |        |        |        |         |
| $\bar{x}$ | 13,25    | 13,19          | 14     | 15,06  | 15,69  | 17,8    |
| S.E.M.    | 5,22     | 4,41           | 5      | 5,22   | 5,43   | 6,3     |

Tab. 4:  $TcPO_2$  bei 16 Patienten mit AVK III/IV prae inf. ( = 30 min nach dem Anlegen der Elektroden ), 60 min während der Infusion von 240 mg Naftidrofuryl und post inf. ( = 15 min nach dem Ende der Infusion ), gemessen am Fußrücken

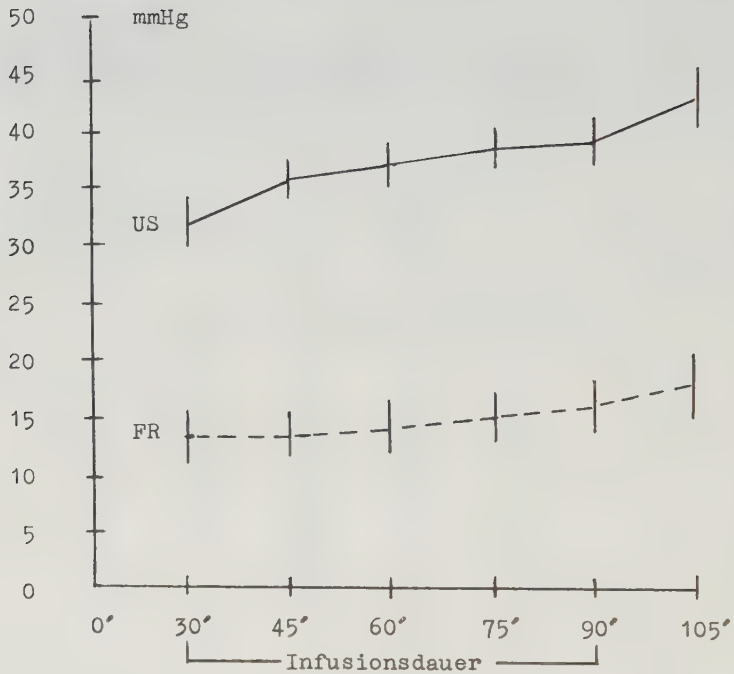


Abb. 4:  $TcPO_2$  in 1/4-stündlichen Abständen gemessen am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR ); Beginn der Infusion von 240 mg Naftidrofuryl nach 30 min, Ende der Infusion nach 90 min Meßdauer

Bei einem Anstieg des  $tcPO_2$  von 31,8 auf 43,1 mmHg bzw. von 13,3 auf 17,8 mmHg zeigte sich sowohl am Unterschenkel (  $p < 0,025$  ) als auch am Fußrücken (  $p < 0,01$  ) eine deutliche Signifikanz.

Erwartungsgemäß stieg die Signifikanz nach Ausschluß der Patienten, deren  $tcPO_2$  vor und nach der Infusion bei 0 mmHg lag. Am Unterschenkel (  $n = 15$  ) lag die Signifikanz bei  $p < 0,025$ , am Fußrücken (  $n = 8$  ) war sie noch deutlicher (  $p < 0,005$  ).

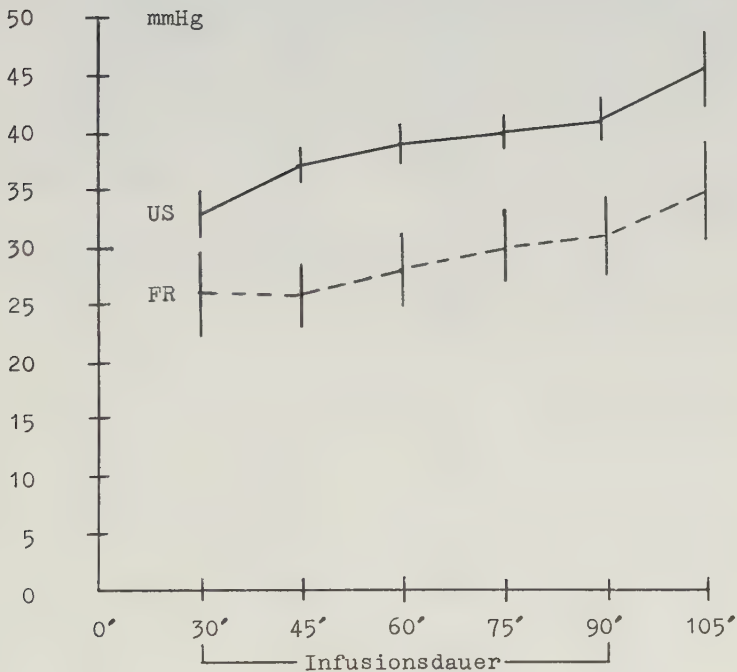


Abb. 5:  $TcPO_2$  in 1/4-stündlichen Abständen gemessen am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR ) nach Ausschluß der Patienten, bei denen der  $tcPO_2$  konstant bei 0 mmHg lag; Beginn der Infusion von 240 mg Naftidrofuryl nach 30 min, Ende der Infusion nach 90 min Meßdauer

### 3.2.3 Veränderungen des $tcPO_2$ unter der Infusion von Buflomedil ( 1,5 mg/kg, 3 mg/kg ) bzw. unter der Infusion von Placebo ( 1 ml 0,9% NaCl/kg )

Die Versuche innerhalb dieser Patientengruppe liefen als Doppelblindstudie, d.h. jeder Patient erhielt jeweils zwei Infusionen: eine Infusion mit der Lösung A oder B und eine Infusion mit der Lösung C. Der Inhalt der jeweiligen Lösungen war weder dem Patienten noch dem Untersucher während der Versuchsdauer bekannt.

Nach dem Abschluß des experimentellen Teils der Studie zeigte sich, daß die Lösung C Placebo, die Lösung A 1,5 mg Buflomedil/kg, die Lösung B 3 mg Buflomedil/kg enthielt. Jeder Patient hatte also eine Infusion mit Placebo und eine Infusion mit Buflomedil niedrig- oder hochdosiert erhalten.

Drei Patienten mußten aus der Studie ausgeschlossen werden, da sie vor Abschluß der Versuche aus dem Krankenhaus entlassen worden waren.

### 3.2.3.1 Infusion von Placebo ( 1 ml NaCl 0,9%/kg/20 min )

Die Placebo-Infusion ließ den  $\text{tcPO}_2$  am Unterschenkel und am Fußrücken unbeeinflusst.

#### Transkutaner Sauerstoffdruck ( mmHg )

|             | Unterschenkel |           | Fußbrücken |           |
|-------------|---------------|-----------|------------|-----------|
|             | prae inf.     | post inf. | prae inf.  | post inf. |
| 22          |               | 1         | 1          | 1         |
| 71          |               | 67        | 64         | 60        |
| 68          |               | 66        | 62         | 68        |
| 63          |               | 56        | 48         | 38        |
| 63          |               | 71        | 29         | 41        |
| 7           |               | 26        | 1          | 1         |
| 35          |               | 33        | 33         | 29        |
| 61          |               | 57        | 53         | 56        |
| 45          |               | 36        | 14         | 25        |
| 35          |               | 29        | 29         | 23        |
| 1           |               | 1         | 1          | 1         |
| 17          |               | 1         | 1          | 1         |
| 50          |               | 48        | 50         | 51        |
| 80          |               | 76        | 56         | 46        |
| 34          |               | 40        | 70         | 54        |
| 28          |               | 29        | 19         | 18        |
| 45          |               | 38        | 36         | 28        |
| 41          |               | 43        | 26         | 26        |
| 33          |               | 41        | 16         | 12        |
| 58          |               | 64        | 70         | 54        |
| 38          |               | 40        | 35         | 27        |
| $\bar{x}$ : | 43,1          | 42        | 33,8       | 30,1      |
| S.E.M.:     | 4,4           | 4,7       | 4,9        | 4,4       |

Tab. 5:  $\text{tcPO}_2$  bei 21 Patienten mit AVK IIb prae und post inf. von Placebo ( 1 ml 0,9% NaCl/kg/20 min)

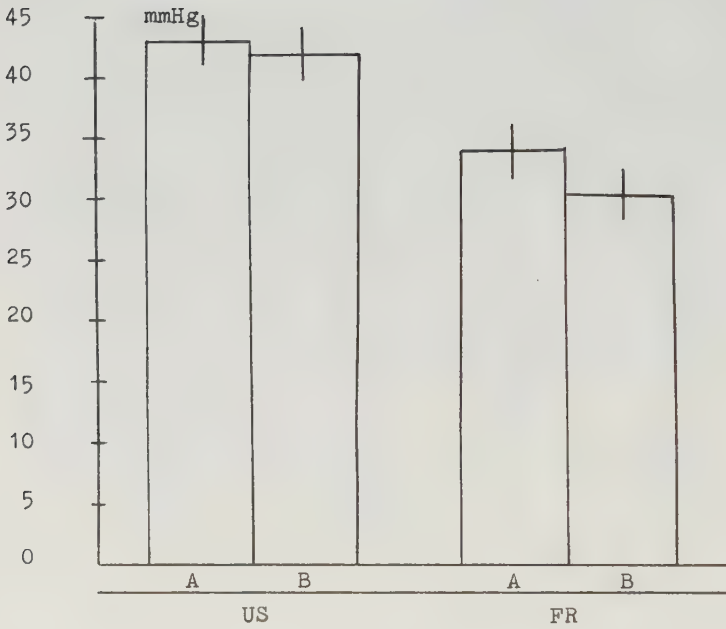


Abb. 6: TcPO<sub>2</sub> am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR )  
vor ( A ) und nach ( B ) der Infusion von Placebo

### 3.2.3.2 Infusion von Buflomedil ( 1,5 mg/kg/20 min )

Lediglich am Unterschenkel ergab die niedrige Buflomedil-Dosierung einen geringen Anstieg des  $\text{tcPO}_2$  von 38 auf 41,9 mmHg, der mit  $p < 0,025$  an der Grenze der Signifikanz lag, am Fußrücken war keine Wirkung zu beobachten.

#### Transkutaner Sauerstoffdruck ( mmHg )

|             | Unterschenkel                   |           | Fußrücken |           |
|-------------|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|             | prae inf.                       | post inf. | prae inf. | post inf. |
|             | 42                              | 53        | 1         | 1         |
|             | 62                              | 61        | 47        | 49        |
|             | 19                              | 24        | 8         | 16        |
|             | 1                               | 1         | 1         | 1         |
|             | 32                              | 44        | 6         | 23        |
|             | 80                              | 76        | 56        | 46        |
|             | 57                              | 61        | 1         | 1         |
|             | 42                              | 42        | 46        | 42        |
|             | 45                              | 48        | 34        | 32        |
|             | 0                               | 11        | 13        | 35        |
|             | $\overbrace{\quad}^{p < 0,025}$ |           |           |           |
| $\bar{x}$ : | 38                              | 41,9      | 21,2      | 24,5      |
| S.E.M.:     | 8,1                             | 7,5       | 6,9       | 6,0       |

Tab. 6:  $\text{TCPO}_2$  bei 10 Patienten mit AVK IIb prae und post inf. von Buflomedil ( 1,5 mg/kg/20 min )

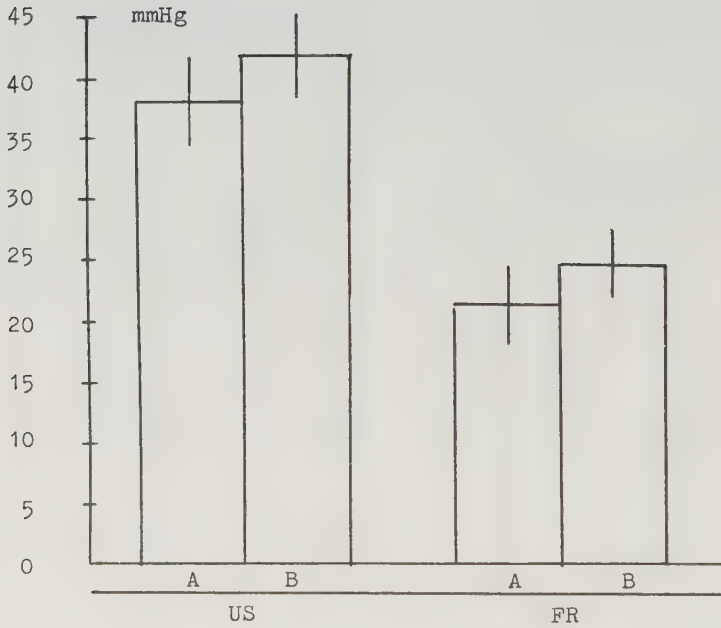


Abb.7: TcPO<sub>2</sub> am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR )  
vor ( A ) und nach ( B ) der Infusion von  
1,5 mg Buflomedil/kg/20 min

### 3.2.3.3 Infusion von Buflomedil ( 3 mg/kg/20 min )

Bei einem Anstieg von 44,3 auf 51 mmHg (  $p < 0,0025$  ) am Unterschenkel und von 27,2 auf 37,5 mmHg (  $p < 0,025$  ) am Fußrücken ließ sich bei dieser hohen Dosierung von Buflomedil eine deutlich signifikante Wirkung sichern.

#### Transkutaner Sauerstoffdruck ( mmHg )

| Unterschenkel  |           | Fußrücken     |           |      |
|----------------|-----------|---------------|-----------|------|
| prae inf.      | post inf. | prae inf.     | post inf. |      |
| 48             | 58        | 20            | 62        |      |
| 49             | 54        | 45            | 45        |      |
| 37             | 42        | 1             | 3         |      |
| 43             | 44        | 8             | 22        |      |
| 62             | 72        | 25            | 35        |      |
| 30             | 53        | 30            | 44        |      |
| 42             | 51        | 31            | 46        |      |
| 45             | 44        | 30            | 24        |      |
| 70             | 72        | 48            | 49        |      |
| 36             | 42        | 34            | 49        |      |
| 33             | 39        | 21            | 24        |      |
| ┌ p < 0,0025 ┐ |           | ┌ p < 0,025 ┐ |           |      |
| $\bar{x}$ :    | 44,3      | 51            | 27,2      | 37,5 |
| S.E.M.:        | 3,4       | 3,3           | 3,9       | 4,7  |

Tab. 7:  $TcPO_2$  bei 11 Patienten mit AVK IIb prae und post inf. von Buflomedil ( 3 mg/kg/20 min )

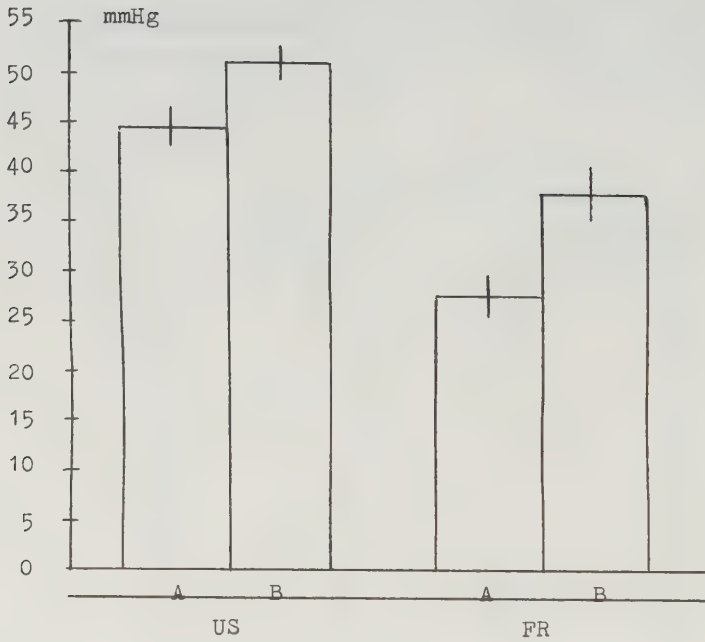


Abb. 8: TcPO<sub>2</sub> am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR )  
vor ( A ) und nach ( B ) der Infusion von  
3 mg Buflomedil/kg/20 min

### 3.2.3.4 Vergleich Buflomedil hochdosiert - Placebo

Betrachtet man die Patientengruppe, die 3 mg/kg Buflomedil und Placebo erhielt, so zeigt sich, daß die Infusion von Buflomedil einen hochsignifikanten Anstieg des  $\text{tcPO}_2$  sowohl am Unterschenkel (  $p < 0,005$  ) wie auch am Fußrücken (  $p < 0,01$  ) bewirkt hat.

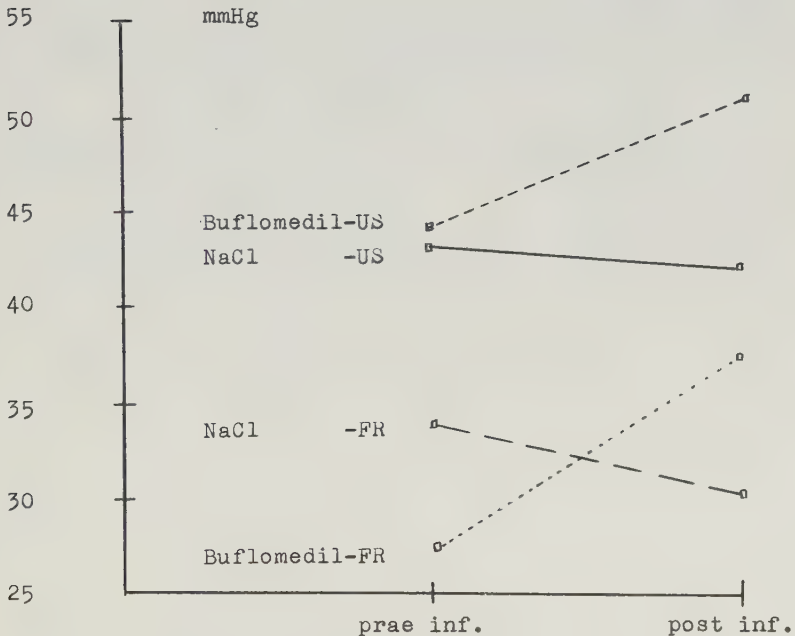


Abb. 9:  $\text{TcPO}_2$  am Unterschenkel und am Fußrücken unter Placebo und unter Buflomedil ( 3 mg/kg )

## 4 Diskussion

### 4.1 Beeinflussung des $tcPo_2$ durch lokale Faktoren bei Gefäßgesunden und bei arterieller Verschlusskrankheit

#### 4.1.1 Beschaffenheit der Haut

Zum besseren Verständnis der transkutanen Sauerstoffmessung mit Hilfe des Oxymonitors soll hier kurz der Aufbau der Haut in Bezug auf ihre Sauerstoffversorgung erläutert werden.

Die oberen Hautschichten lassen sich gemäß ihrer Sauerstoffversorgung in drei Schichten aufteilen:

##### 4.1.1.1 Untere Schicht

Die untere Schicht, die Subepidermis, wird über ein Kapillarnetz mit Blut versorgt und ist reich an sauerstoffverbrauchenden Zellen. Das Kapillarnetz dieser Schicht zweigt sich von den sog. Kandelaberarterien der Subcutis und Cutis ab, die wiederum aus dem arteriellen Gefäßgeflecht der Haut am Übergang zwischen Cutis und Subcutis entspringen.

##### 4.1.1.2 Mittlere Schicht

In die darüber liegende mittlere Schicht, die Epidermis, dringen keine Gefäße ein. Ihre Ernährung erfolgt von dem darunter liegenden Kapillarnetz durch Diffusion. Diese Schicht enthält sauerstoffverbrauchende Zellen.

##### 4.1.1.3 Obere Schicht

Die oberste Schicht enthält weder Kapillaren noch sauerstoffverbrauchende Zellen. Ihre Ernährung erfolgt durch Diffusion.

Wird nun eine normale  $PO_2$  Elektrode auf die Haut gesetzt, ohne die lokale Regulation chemisch oder physikalisch zu stören, so mißt man einen  $PO_2$  zwischen 0 und wenigen mmHg ( Evans und Naylor 1967 ). Daraus läßt sich schließen, daß die Differenz zwischen dem im arteriellen Teil der Kapillare gemessenen Sauerstoffpartialdruck und dem Sauerstoffpartialdruck in der Größenordnung von 0 bis wenigen mmHg, der auf der Haut gemessen wird, der lokalen Gewebsversorgung zugute kommt.

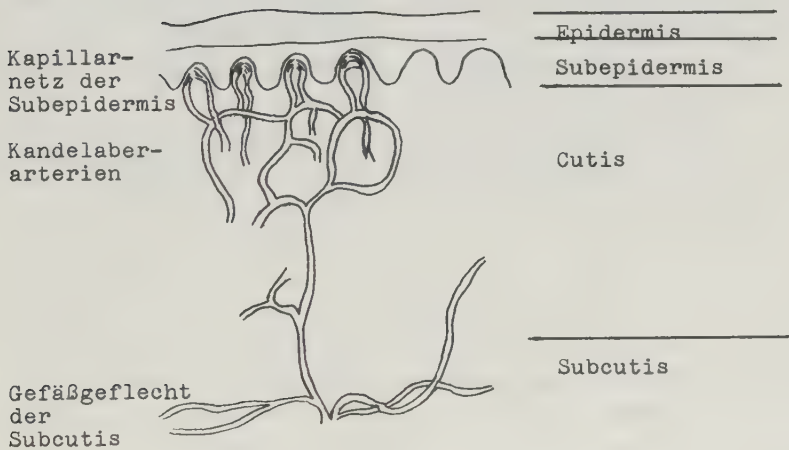


Abb. 10: Grobschematische Darstellung der Gefäßversorgung der Haut ( Waldeyer und Mit. 1975 )

#### 4.1.2 Prinzip der transkutanen $\text{PO}_2$ Messung

Die Zusammenhänge, die bei der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung bestehen, sollen anhand eines Schemas noch einmal kurz erläutert werden. ( Stossek 1977 )

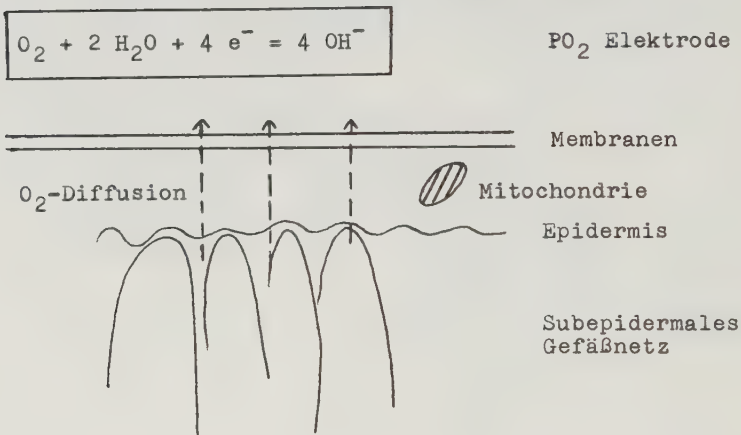


Abb. 11: Prinzip der transkutanen Sauerstoffmessung  
( Stossek 1977 )

Die auf die Haut aufgelegte Elektrode erzeugt in diesem Hautbereich eine Temperaturerhöhung und bewirkt eine lokale Hyperämie der darunter liegenden Kapillaren. Durch die so entstehende Vergrößerung des kapillaren Sauerstoffdruckes, der sich dem arteriellen Sauerstoffdruck angleicht, kommt es zur vermehrten Diffusion molekularen Sauerstoffs durch die Epidermis und die Cellophanmembran der Elektrode zu den Platin-

kathoden, wo die Sauerstoffmoleküle reduziert werden. Der entstehende Reduktionsstrom ist dem an der Elektrodenoberfläche herrschenden Sauerstoffpartialdruck proportional.

#### 4.1.3 Beeinflussender Faktor: Hyperthermie

Die Lage der Hämoglobin-Bindungskurve ist temperaturabhängig. Die in diesem Versuch auf  $44^{\circ}\text{C}$  beheizte Elektrode erzeugt im subepidermalen Kapillarblut eine Temperatur von ca.  $42^{\circ}\text{C}$ . Über eine erhöhte Diffusion von Sauerstoff steigt der entstehende Reduktionsstrom und der sich dazu proportional verhaltende transkutane Sauerstoffpartialdruck an. ( Huch und Mit. 1972 )

#### 4.1.4 Beeinflussender Faktor: Epidermis

Das Ausmaß der sich auf den  $\text{tcPO}_2$  auswirkenden Hyperthermie hängt von der Wahl der Hautstelle ab, auf der die Elektrode aufgesetzt wird. Um eine möglichst geringe Abweichung des  $\text{tcPO}_2$  vom arteriellen  $\text{PO}_2$  zu erreichen, sollte eine Stelle gewählt werden, an der die Epidermis möglichst dünn ist, da dadurch sowohl der Temperaturgradient zwischen Elektrode und Kapillarblut gering ist, als auch der durch die erhöhte Temperatur vergrößerte Eigensauerstoffverbrauch des Gewebes klein bleibt. Würde man nicht nur eine dünne Hautstelle wählen, sondern auch eine Stelle, die sich nach histologischen Untersuchungen durch eine geringe Stoffwechselaktivität auszeichnet, also durch einen geringen Sauerstoffeigenverbrauch, so könnte man den  $\text{tcPO}_2$  dem arteriellen  $\text{PO}_2$  weiter annähern.

Insgesamt läßt sich aber sagen, daß der Faktor Epidermis im Vergleich zur Hyperthermie und zu Faktoren, die noch zu besprechen sein werden, einen geringen Einfluß auf den  $\text{tcPO}_2$  nimmt. Der  $\text{PO}_2$  Gradient von der Kapillare zur Hautoberfläche durch den Sauerstoffbedarf der Haut liegt in

der Größenordnung von 5 Torr ( Huch und Mit. 1972 ).

#### 4.1.5 Beeinflussender Faktor: Sauerstoffverbrauch der Elektrode

Gemäß dem vorweg erklärten Prinzip der  $tcPO_2$  Messung wird dem Meßmedium andauernd durch die Sauerstoffelektrode Sauerstoff entzogen und damit der  $tcPO_2$  Wert verändert. Der Sauerstoffeigenbedarf der Platinkathode steigt mit zunehmender Größe der Oberfläche der Kathode und zwar quadratisch. So war es erstrebenswert, eine Elektrode mit möglichst kleinen Kathoden zu finden. Die in diesem Versuch verwendeten Platinkathoden haben eine Größe von 15  $\mu m$ . Platinkathoden dieser Größe haben bei einem Sauerstoffdruck von 100 mmHg einen Eigenbedarf von ca. 0,015 mmHg ( Huch und Mit. 1972 ).

#### 4.1.6 Beeinflussender Faktor: Hyperämie

Der  $tcPO_2$  auf der weder physikalisch noch chemisch beeinflussten Haut beträgt zwischen 0 und wenigen mmHg. Beheizt man die Haut mit einer Elektrode gradweise von 41°C bis 45°C, so steigt der  $tcPO_2$  und zwar nicht proportional zur Temperaturerhöhung. Es muß also zusätzlich zum Temperatureffekt der Elektrode eine Zunahme der Hautdurchblutung stattfinden. Eine Zunahme des  $tcPO_2$  läßt sich bis zur gradweisen Temperaturerhöhung auf 44°C nachweisen, eine weitere Erhöhung führt zu keinem weiteren Anstieg des  $tcPO_2$ . Daraus läßt sich schließen, daß bei 44°C eine maximale Dilatation des subepidermalen Kapillarnetzes, also eine maximale Hyperämie, erzeugt wird.

Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so lassen sich auf der Haut  $PO_2$  Werte messen, die den  $PO_2$  Werten der subepidermalen Kapillaren entsprechen.

Ist die wichtigste Forderung für die Messung arterieller Sauerstoffdrucke erfüllt, nämlich die Durchströmung der subepidermalen Kapillaren mit arteriellem Blut, so las-

sen sich bei maximaler Hyperämie transkutane  $PO_2$  Werte messen, die sich in der Größenordnung der arteriellen  $PO_2$  Werte befinden. ( Huch und Mit. 1972; Rooth 1978 )

#### 4.1.7 Unterschiedliche Bedeutung der den $tcPO_2$ beeinflussenden Faktoren bei Gefäßgesunden und bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit

Der  $tcPO_2$  wird bei Gefäßgesunden und bei Patienten mit AVK durch zwei Faktoren unterschiedlich beeinflusst: durch die Hyperämie und durch den Eigenbedarf der Epidermis.

Beim Gefäßgesunden ist der entscheidende Faktor, der die Höhe des  $tcPO_2$  bestimmt, die durch Aufheizung der Haut auf  $44^\circ C$  erzeugte Hyperämie. Der durch Diffusion und Eigenverbrauch der über den Kapillaren liegenden Hautschichten bedingte Sauerstoffverlust liegt bei ca. 5 Torr und ist damit so gering, daß er eine vernachlässigbare Minderung des  $tcPO_2$  im Vergleich zum kapillaren  $PO_2$  verursacht ( Huch und Mit. 1972 ).

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Gefäßkranken. Durch den blockierten Zustrom wird viel weniger  $O_2$  antransportiert als beim Gefäßgesunden. Wegen der schon bestehenden Ruhedilatation ist beim Gefäßkranken die durch Wärme induzierbare Hyperämie stark eingeschränkt. Des weiteren wird mit einem großen Teil des durch Hyperämie vermehrt antransportierten Sauerstoffs zunächst das Defizit an Sauerstoff für den Eigenbedarf der Epidermis gedeckt. Der transkutan gemessene  $PO_2$  ist deshalb viel niedriger als der kapillare  $PO_2$ . Er korreliert mit dem Grad der Durchblutungsstörung ( Sunder-Plassmann und Mit. 1983; Sunder-Plassmann und Mit. 1981; Sunder-Plassmann und Mit. 1984 ). Bei AVK Stadium IV kann er bis auf 0 mmHg absinken, wie unsere Messungen gezeigt haben.

#### 4.2 Bedeutung der transkutanen $PO_2$ Messung bei arterieller Verschußkrankheit

Von Vorteil ist die transkutane  $PO_2$  Messung, da sie einfach anzuwenden ist, da sie nicht invasiv ist, da sie ohne Anwendung radioaktiver Strahlen durchführbar ist ( im Gegensatz zur Angiographie ), und da sie das Wohlbefinden des Patienten zumindest physisch nicht beeinträchtigt. Außerdem können die Druckverhältnisse kontinuierlich kontrolliert werden.

Bei der Überwachung von Neugeborenen und in der Perinatalogie ( Huch und Mit. 1972; Huch und Mit. 1972; Seebach und Mit. 1977 ), ebenso wie in der Anästhesie ( Dennhardt 1976 ) und in der Intensivüberwachung ( Göckenjan und Strasser 1976 ) und auch zur Kontrolle der Einheilung von Hauttransplantaten ( Keller und Mit. 1978 ) wird die  $tcPO_2$  Messung schon seit längerem verwendet. Dagegen sind die Erfahrungen, die mit dieser Methode bei AVK gemacht worden sind, noch relativ gering ( Trusheim und Mit. 1980; Franzeck und Mit. 1982 ). In einer früheren Studie wurde der  $tcPO_2$  bei Personen ohne klinischen Befund und ohne Vorgeschichte einer AVK gemessen. Er lag am Unterschenkel bei 74 mmHg, am Fußrücken bei 60 mmHg ( Sunder-Plassmann und Mit. 1984 ). Eine AVK der unteren Extremität führt, wie diese Studie zeigt, zu einer signifikanten Erniedrigung der transkutanen  $PO_2$  Werte und zwar in enger Korrelation zum klinischen Grad der Verschußerkrankung und zur Angiographie.

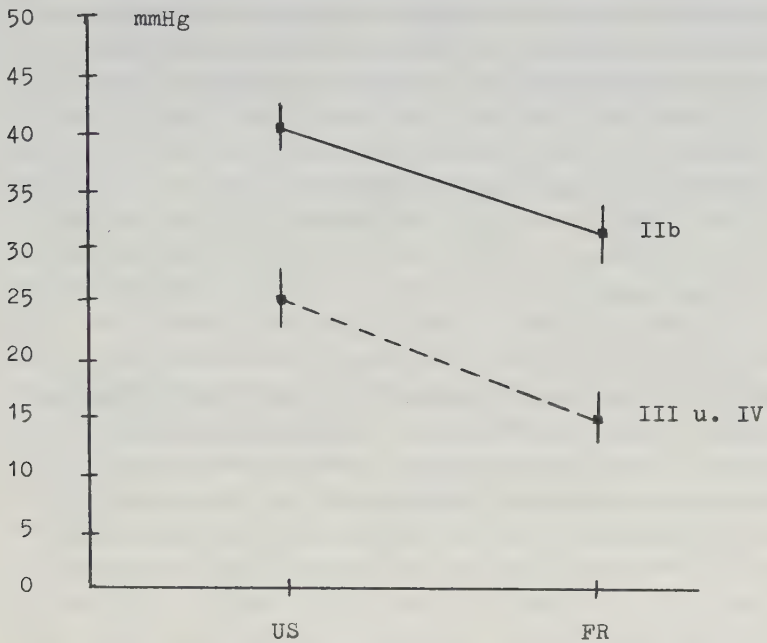


Abb. 12: TcPO<sub>2</sub> bei AVK Stadium IIb ( n=24 ) und Stadium III u. IV ( n=26 ), gemessen am Unterschenkel ( US ) und am Fußrücken ( FR ). Die Höhe des tcPO<sub>2</sub> korreliert mit dem Grad der Verschlüßerkrankung.

Bei einigen Patienten mit AVK Stadium IV lagen die tcPO<sub>2</sub> Werte am Fußrücken in der Nähe von Gangränen bei 0 mmHg entsprechend der Angiographie und der Klinik.

Im tcPO<sub>2</sub> spiegelt sich die Menge an Sauerstoff, die bei maximaler Hyperämie für die Diffusion an die Hautoberfläche zur Verfügung steht.

Der tcPO<sub>2</sub> hängt ab von zentralen Faktoren ( Blutdruck, arterieller PO<sub>2</sub>, arterieller Sauerstoffgehalt ) und von

lokalen Faktoren ( Mikrozirkulation, Sauerstoffverbrauch und Dicke der Epidermis im Bereich der Meßstelle ). Gerade zur Erkennung der Veränderungen im Bereich der Mikrozirkulation eignet sich diese Methode besonders gut.

#### 4.3 Effekte vasoaktiver Medikamente

##### 4.3.1 Voraussetzungen für die Wirksamkeit vasoaktiver Medikamente

Schon vor mehr als 20 Jahren wurde das "Paradoxon der Vasodilatation" beschrieben ( Gillespie 1959 ): Man bezeichnet hiermit das Phänomen, daß bei Patienten mit AVK nach Gabe eines Vasodilators die Gesamtdurchblutung der betroffenen Extremität sinken kann. Die Erklärung für diese Erscheinung liegt in der Wirkung der gefäßerweiternden Medikamente sowohl auf gesunde wie auch auf kranke Gefäße. Die normalen Gefäße sind dilatationsfähiger als die sklerotischen Gefäße, die ohnehin dilatiert sind, sodaß ein Steal-Effekt entstehen kann, der dem gesunden Gewebe mehr Blut zuführt als dem ischämischen Gewebe. Daraus hat man geschlossen, daß sich auch die Durchblutung im Bereich der für die Ernährung der Haut und der Muskeln verantwortlichen Kapillaren verschlechtern würde. Dies hatte zur Folge, daß z.B. die Gesundheitsbehörden in Schweden die Anwendung von Vasodilatorien bei AVK untersagten ( Fagrell 1984 ). Während der letzten Jahre wurden auf diesem Gebiet neue Erkenntnisse gewonnen. Insbesondere durch die Entwicklung der intravitalen Kapillarmikroskopie ließ sich nachweisen, daß eine Steigerung bzw. eine Verminderung der Gesamtdurchblutung nicht unbedingt eine Steigerung bzw. eine Verminderung der Mikrozirkulation nach sich ziehen muß. Mit dieser Methode wurde sowohl nach Sympathektomie ( Fagrell und Mit. 1981 ) wie auch nach Gabe von Vasodilatorien ( Fagrell 1981; Fagrell 1977 ) eine Verbesserung der Mikrozirkulation im Bereich des

ischämischen Gewebes gefunden, obwohl die Gesamtdurchblutung nicht anstieg, ja aufgrund des Steal-Effekts sogar sinken konnte. Die Ursache für die Mehrdurchblutung in den ischämischen Bereichen sieht man heute in der vasodilatatorischen Wirkung, die den Widerstand in den nutritiven präkapillaren Arteriolen und Kapillaren senkt und so zu einer vermehrten Umverteilung der Durchblutung von den nicht-nutritiven arterio-venösen Anastomosen zu den nutritiven Gefäßen führt ( Diehm und Mit. 1983; Ehrly 1981 ).

Die besprochenen Erkenntnisse machen deutlich, daß die Ziele der konservativen Therapie der AVK nicht nur in der Erhöhung der Makrozirkulation, sondern auch in der Steigerung der Mikrozirkulation, beide müssen nicht miteinander einhergehen, zu liegen haben; weitere Möglichkeiten zur Minderung der Ischämie finden sich in der Verbesserung der Fließeigenschaften ( Dormandy 1983 ) und der Sauerstofftransportkapazität ( Ehrly 1981 ) des Blutes.

Neben diesen objektiven Parametern dürfen die klinischen Zeichen für die Wirksamkeit vasoaktiver Medikamente nicht vernachlässigt werden: Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke, Reduzierung der Ruheschmerzen, Abheilung bzw. Besserung von Gewebsläsionen.

#### 4.3.2 Naftidrofuryl

Die Verbindung soll die periphere und cerebrale Durchblutung fördern, indem sie über eine muskultrop-spasmolytisch und sympathikus-hemmende Wirkung ( Christmann 1969 ) den Tonus der Gefäßwandmuskulatur herabsetzt und die Ausbildung von Kollateralen beschleunigt. Ein Einfluß auf die Noradrenalinrezeptoren und eine damit verbundene allgemeine Vasodilatation mit Blutdruckabfall ist nicht bekannt ( Christmann 1969 ). Der aerobe Energiestoffwechsel soll durch Naftidrofuryl gesteigert werden ( Elert und Mit. 1976 ).

Der positive Einfluß auf die klinischen Parameter wie Stei-

gerung der Gehstrecke, Abnahme der ischämischen Schmerzen und Rückgang trophischer Störungen nach Gabe von Naftidrofuryl wurde in zahlreichen Studien beschrieben ( Kriessmann und Mit. 1979; Hauch und Levai 1973; Christmann 1969; Bötticher und Raithel 1971; Becker und Mit. 1979; Maass und Mit. 1984; Pohle und Mit. 1979 ).

Besonders gute Ergebnisse zeigten sich bei der Behandlung eines isolierten Verschlusses der Arteria femoralis superficialis, hier scheint die medikamentöse Therapie mit Naftidrofuryl der operativen Therapie überlegen zu sein ( Becker und Mit. 1979 ).

Übereinstimmend wird in allen Arbeiten die gute Verträglichkeit von Naftidrofuryl und das nahezu völlige Fehlen von Nebenwirkungen beschrieben.

Bei koronar- und Myocardinsuffizienz allerdings sollte mit der Gabe von Naftidrofuryl bis zur Rekompensation z.B. durch die Gabe von Digitalis gewartet werden, da durch den Anstieg der peripheren Durchblutung das Herzzeitvolumen kompensatorisch steigt ( Heidrich und Mit. 1972 ).

#### 4.3.3 Buflomedil

Nach der Gabe von Buflomedil bei AVK ist eine signifikante Zunahme der schmerzfreien und gesamten Gehstrecke zu bemerken ( Trübestein und Mit. 1982 ). Ein Grund für diese positive Wirkung von Buflomedil könnte in einer zumindest im Tierversuch nachgewiesenen kurzfristigen hochsignifikanten Senkung des Kollateralwiderstandes mit Steigerung der Kollateraldurchblutung nach der Gabe von Buflomedil liegen ( Sunder-Plassmann 1983 ).

Weitere Vorteile von Buflomedil sollen in der Verbesserung der Fließeigenschaften durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation ( Wurzinger 1980 ) und in der Verbesserung der Erythrozytenverformbarkeit liegen ( Dormandy 1980 ).

Buflomedil verbessert die Mikrozirkulation in ischämi-

schen Hautregionen, ohne die Zirkulation im Bereich der Hauptarterien zu beeinflussen. ( Fagrell und Hermansson 1980 )

Nach i.v.-Kurzinfusion von Buflomedil bei AVK wurde ein Ansteigen der peripheren Durchblutung sowohl in Ruhe als auch bei reaktiver Hyperämie beschrieben, und zwar im Vorfuß stärker als in der Wade ( Ehringer 1980 ). Bei Versuchstieren mit Arteriolenspasmus erfolgte der Nachweis einer spasmolytischen Wirkung ohne Beeinflussung der normalen Gefäße ( Reuse-Bloom 1979 ).

Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der objektiven und subjektiven Parameter der zerebro-vaskulären Insuffizienz nach der Gabe von Buflomedil ( de Nicola und Tassi 1980 ).

Alle Autoren heben die gute Verträglichkeit von Buflomedil hervor.

In Vergleichsstudien mit Naftidrofuryl wurde Buflomedil immer als besseres Medikament in Bezug auf Wirksamkeit und therapeutische Zuverlässigkeit beschrieben ( Rosas und Mit. 1981; Lucas 1980 ).

#### 4.3.4 Wirksamkeitsnachweis von Naftidrofuryl und Buflomedil bei AVK mit Hilfe der transkutanen Sauerstoffdruckmessung

In dieser Studie wurde die  $tcPO_2$  Messung zur Objektivierung der Effektivität von Naftidrofuryl und Buflomedil bei AVK herangezogen.

Nach der Infusion von Naftidrofuryl in einer Dosierung von 600 mg über die Dauer einer Stunde ließ sich zwar sowohl am Oberschenkel wie auch am Unterschenkel und am Fußrücken ein Anstieg der  $tcPO_2$  Werte im Vergleich zu den Werten vor der Infusion nachweisen, dieser Anstieg war aber nur am Fußrücken signifikant (  $p < 0,05$  ). Auch nach Ausschluß der Patienten, bei denen der  $tcPO_2$  Wert vor, während und nach der Infusion konstant bei 0 mmHg lag, bei denen man annimmt, daß die Gefäße an den

jeweiligen Meßpunkten maximal erweitert sind und durch ein Medikament nicht mehr beeinflußt werden können, blieb der Anstieg am Oberschenkel und am Unterschenkel ohne Signifikanz, am Fußrücken blieb die Signifikanz gleich (  $p < 0,05$  ).

Nachdem zehn Patienten jeweils 600 mg Naftidrofuryl erhalten hatten, wurde diese Studie abgebrochen, da bei einigen Patienten unerwünschte Nebenwirkungen aufgetreten waren: Zwei Patienten waren zunehmend unruhig geworden, ein Patient war somnolent geworden, bei einem weiteren Patienten hatte sich eine livid-fleckige, schmerzhafte Ischämie des Fußes entwickelt. Mit Rücksicht auf die Patienten wurde die Dosierung für die weiteren Untersuchungen von 600 mg/h auf 240 mg/h reduziert. Außerdem wurden die Elektroden von nun an konstant am Unterschenkel und am Fußrücken befestigt, um durch die fortlaufende Messung eine größere Meßgenauigkeit zu erhalten.

Die Infusion von 240 mg Naftidrofuryl über die Dauer einer Stunde bewirkte sowohl am Unterschenkel (  $p < 0,025$  ) wie auch am Fußrücken (  $p < 0,01$  ) einen Anstieg der  $tcPO_2$  Werte, der jeweils deutlich signifikant war.

Nach Ausschluß der Patienten, bei denen die  $tcPO_2$  Werte vor, während und nach der Infusion konstant bei 0 mmHg lagen, ergab sich für den Unterschenkel (  $p < 0,025$  ) der gleiche signifikante Unterschied zwischen den  $tcPO_2$  Werten vor und nach der Infusion, am Fußrücken (  $p < 0,005$  ) stieg die Signifikanz noch an.

Dies bedeutet, daß zumindest während der Infusion von Naftidrofuryl die Blutversorgung der Haut verbessert, wenn auch nicht normalisiert worden ist.

Auffällig dabei ist, daß sich die Infusion von 240 mg Naftidrofuryl/h im Gegensatz zur Infusion von 600 mg Naftidrofuryl/h auf den Anstieg des  $tcPO_2$  sehr viel günstiger ausgewirkt hat und außerdem keine unerwünschten Nebenwirkungen gezeigt hat.

Die Infusion von Buflomedil hat sowohl in niedriger als auch in hoher Konzentration einen Anstieg des  $tcPO_2$  bewirkt. Dieser war bei der Infusion von 1,5 mg Buflomedil/kg Körpergewicht nur am Unterschenkel signifikant ( $p < 0,025$ ), bei der Infusion von 3 mg Buflomedil/kg Körpergewicht zeigten sich sowohl am Unterschenkel ( $p < 0,0025$ ) wie auch am Fußrücken ( $p < 0,025$ ) deutlich signifikant erhöhte  $tcPO_2$  Werte.

Besonders deutlich wurde die Wirksamkeit von Buflomedil bei der Patientengruppe, die Buflomedil hochdosiert erhielt: Die Infusion von Buflomedil in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht bewirkte im Gegensatz zur Infusion von Placebo sowohl am Unterschenkel ( $p < 0,005$ ) wie auch am Fußrücken ( $p < 0,01$ ) einen hochsignifikanten Anstieg des  $tcPO_2$ .

So läßt sich ebenso wie für Naftidrofuryl auch für Buflomedil sagen, daß die Blutversorgung der Haut, zumindest während der Infusionsdauer, verbessert, wenn auch nicht normalisiert worden ist.

Im Gegensatz zu Naftidrofuryl, bei dem sich die niedere Konzentration wirkungsvoller erwies als die hohe Konzentration, hat sich Buflomedil in hoher Konzentration weitaus günstiger auf den Anstieg des Sauerstoffpartialdrucks ausgewirkt als Buflomedil in niederer Konzentration.

Wie weit nun allerdings der Anstieg des  $tcPO_2$  einer erwünschten Erweiterung der Kollateralen zu verdanken ist, und wie weit der Anstieg des  $tcPO_2$  einer Erweiterung der peripheren Arteriolen zuzuschreiben ist, die durch einen unerwünschten Steal-Effekt stark gefährdeten Bereichen Blut entziehen, läßt sich mit dieser Studie weder für Naftidrofuryl noch für Buflomedil sagen.

Diese Studie zeigt mit Hilfe eines objektiven Parameters, der  $tcPO_2$  Messung, daß sich sowohl Naftidrofuryl wie auch Buflomedil bei intravenöser Applikation günstig auf die gestörte Mikrozirkulation der Haut bei arterieller Verschußkrankheit auswirkt. Ob dieser Kurzzeiteffekt auch

bei oraler Langzeitanwendung von definitiver therapeutischer Wirksamkeit für den Patienten ist, werden erst weitere Studien klären müssen.

## 5 Zusammenfassung

Diese Studie diente dazu, die Bedeutung der  $tcPO_2$  Messung bei arterieller Verschlusskrankheit zu untersuchen.

Außerdem wurde die  $tcPO_2$  Messung als objektiver Parameter zum Nachweis der Wirksamkeit vasoaktiver Medikamente (Naftidrofuryl - Buflomedil) bei arterieller Verschlusskrankheit herangezogen.

Die  $tcPO_2$  Messung erfolgte mit Hilfe einer Transoxode<sup>+</sup>). Die Meßpunkte der transkutanen Sauerstoffdrucke lagen bei der Naftidrofuryl-Studie an den unteren Extremitäten von 26 an AVK Stadium III und IV nach Fontaine erkrankten Personen, bei der Buflomedil-Studie an den unteren Extremitäten von 21 an AVK Stadium IIb nach Fontaine erkrankten Personen.

Die Vorteile der  $tcPO_2$  Messung als nichtinvasive Untersuchungsmethode traten deutlich hervor.

Es ließ sich nachweisen, daß eine AVK an den unteren Extremitäten zu einer signifikanten Erniedrigung der  $tcPO_2$  Werte führt. In enger Korrelation zur Angiographie zeigte sich bei den Patienten ein deutlicher Druckabfall vom Unterschenkel zum Fußrücken.

Es wurde ein Vergleich angestellt zwischen den  $tcPO_2$  Werten vor und nach der Infusion von Naftidrofuryl in hoher und niederer Konzentration. Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der  $tcPO_2$  Werte unter der Infusion von Naftidrofuryl in niederer Konzentration.

Des weiteren erfolgte ein Vergleich zwischen den  $tcPO_2$  Werten vor und nach der Infusion von Buflomedil in hoher und niederer Konzentration. Hier ergab sich ein signifikanter Anstieg der  $tcPO_2$  Werte unter der Infusion von Buflomedil in hoher und niederer Konzentration, der allerdings bei der Infusion von Buflomedil in hoher Konzentration sehr viel deutlicher war.

Die Studie zeigt, daß sich sowohl Naftidrofuryl wie auch

---

<sup>+</sup>) Servomed Oxymonitor SM 361; Hellige GmbH

Buflomedil in einer Kurzzeitinfusion günstig auf die gestörte Mikrozirkulation der Haut bei AVK auswirken, sie kann aber keine Aussage darüber machen, welchen therapeutischen Effekt die beiden Medikamente bei oraler Langzeitanwendung haben.

## 6 Literaturverzeichnis

- Becker, H.M.,                      Wirksamkeitsnachweis von Dusodril-Pi  
Elert, O.,                        bei arterieller Verschlusskrankheit  
Häring, R.,                      Therapiekontrolle i. d. Angiologie  
Maurer, P.C.,                    ( Witzstrock: Baden-Baden - Köln -  
Raithel, D.,                      New-York ), 167-176 ( 1979 )  
Sperling, M.,  
Stockmann, U.,  
Storz, L.W.,  
Hirche, H.
- Bötticher, R.,                    Klinische Erfahrungen mit dem neuen  
Raithel, D.                        Gefäßaktivator Dusodril  
Med. Welt 66 Nr. 46, 1571-1573 ( 1971 )
- Christmann, W.                    Eine neue gefäßwirksame Substanz:  
Naftidrofuryl  
Med. Welt Nr. 29, 1628-1629 ( 1969 )
- Dennhardt, R.                    Transcutaneous PO<sub>2</sub> Monitoring in  
Anaesthesia  
Europ. J. Intensive Care Med. 2, 29  
( 1976 )
- Diehm, C.,                        Akute Effekte von Alkohol auf die  
Mörl, H.,                        periphere Durchblutung bei Normal-  
Müller-Bühl, U.,                  personen und Patienten mit periphe-  
Schettler, G.                      rer Verschlusskrankheit  
Vasa 12, 166-171 ( 1983 )
- Dormandy, J.A.,                  Klinische Bedeutung der Rheologie des  
Ernst, E.                        Blutes einschließlich der Erythro-  
zytenverformbarkeit  
In: Meßmer und Fagrell, Mikrozirku-  
lation und arterielle Verschlusskrank-  
heiten, Kongress, München, 59-62  
( Karger, Basel 1981 )

- Dormandy, J.A. Treatment of peripheral circulatory insufficiency: problems in evaluating a new approach  
Br. J. clin. Pharmacol. 15, 1035-1065  
( 1983 )
- Ehringer, H.,  
Konecny, U.,  
Ingerle, H.,  
Minar, E.,  
Wiethoff, E. Effect of Buflomedil on Perfusion of the Extremities in Peripheral Vascular Disease  
Microcirculation and Ischemic Vascular Disease, Proceedings of Congress, Munich, 305-312 ( Academy Professional Information Services, Inc. 1981 )
- Ehrly, A.M. New pathophysiological concept of ischemic diseases: Microcirculatory blood maldistribution ( MBM )  
Bibl. Anat., 456-460 ( Karger, Basel 1981 )
- Elert, O.,  
Niebel, W.,  
Krause, E.,  
Satter, P. Beeinflussung des Energiestoffwechsels der minderdurchbluteten Extremitätenmuskulatur durch Naftidrofuryl  
Therapiewoche 26, 3947-3950 ( 1976 )
- Evans, N.T.S.,  
Naylor, P.F.D. The systemic oxygen supply to the surface of human skin  
Resp. Physiol. 3, 21 ( 1967 )
- Evans, N.T.S.,  
Naylor, P.F.D. The oxygen tension gradient across human epidermis  
Resp. Physiol. 3, 38 ( 1967 )
- Fagrell, B. Sind Vasodilatatien für Patienten mit AVK ungeeignet?  
Angiodynamik und Angiopathie,  
Symposium, Monte Carlo, 73  
( Zuckschwerdt, München 1985 )

- Fagrell, B.,  
Hermansson, I.L.      Wirkung von Buflomedil auf die Mikrozirkulation der Haut bei Patienten mit schwerer Hautischämie  
Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten, Kongress, München, 187-192 ( Karger, Basel 1981 )
- Fagrell, B.      The skin microcirculation and the pathogenesis of ischemic necrosis and gangrenes  
Scand. J. clin. Lab. Invest. 37, 473-476 ( 1977 )
- Fagrell, B.,  
Mc Inerney, D.,  
Johansson, H.      The effect of lumbar sympathetic block on the nutritional circulation of ischemic skin areas in patients with rest pain and gangrenes  
New Development in Angiology, Plenum Press. in press ( 1981 )
- Fagrell, B.      Das klinische Vorkommen von Mikrozirkulationsstörungen  
Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten, Kongress, München, 83-87 ( Karger, Basel 1981 )
- Franzeck, U.K.,  
Talke, P.,  
Bernstein, E.F.,  
Golbranson, F.L.,  
Fronek, A.      Transcutaneous PO<sub>2</sub> Measurements in Health and Peripheral Arterial Occlusive Disease  
Surgery 91, 156 ( 1982 )
- Gillespie, I.A.      The case against vasodilator drugs in occlusive vascular disease of the legs  
Lancet, 995-997 ( 1959 )

- Goeckenjan, G.,  
Strasser, K.      Vergleichende Untersuchungen des kontinuierlich intraarteriell und transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdrucks bei Intensivpatienten  
Verh. dt. Ges. inn. Med. 82, 1970  
( 1976 )
- Hauch, E.      Klinische Erfahrungen mit Naftidrofuryl bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen  
Med. Welt 24, Heft 43, 1665-1666  
( 1973 )
- Heidrich, H.,  
Barckow, D.,  
Grand, M.,  
Fontaine, L.      Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur hämodynamischen Wirkungsweise von Naftidrofuryl  
Arzneim.-Forsch. 22, Nr. 6, 1001-1004 ( 1972 )
- Huch, R.,  
Huch, A.,  
Lübbbers, D.W.      Transcutaneous measurements of blood  $PO_2$  (  $tcPO_2$  ) - Method and application in perinatal medicine  
J. perinat. Med. 1, 183 ( 1972 )
- Huch, R.,  
Lübbbers, D.W.,  
Huch, A.      Quantitative Continuous Measurement of Partial Oxygen Pressure on the Skin of Adults and New-Born Babies  
Pflügers Arch. 337, 185-198 ( 1972 )
- Keller, H.,  
Klaue, P.,  
Lübbbers, D.W.      Transcutaneous  $PO_2$  Measurement for Evaluating the Oxygen Supply of Skin Allo- and Autografts  
Eur. Surg. Res. 10, 272-282 ( 1978 )

- Kriessmann, A.,  
Neiss, A.,  
Lutitsky, L.,  
Rädler, M.,  
Volger, E.,  
Rupp, N.
- Änderung klinischer und hämodynamischer Parameter während Infusionen mit Lävulose und Naftidrofurylhydrogenoxalat sowie Lävulose und Placebo  
Therapiekontr. i. d. Angiologie  
( Witzstrock: Baden-Baden - Köln - New-York 1979 )
- Lucas, M.A.
- Ergometrische Vergleichsstudie zwischen Buflomedil und Naftidrofuryl bei Patienten mit Claudicatio intermittens  
Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten, Kongress, München, 193-200 ( Karger, Basel 1981 )
- Maass, U.,  
Amberg, H.-G.,  
Böhme, H.,  
Diehm, L.,  
Dimroth, H.,  
Heidrich, H.,  
Heinrich, F.,  
Hirche, H.,  
Mörl, H.,  
Müller-Bühl, U.,  
Rudofsky, G.,  
Trübestein, R. u. G.
- Naftidrofuryl bei arterieller Verschlusskrankheit  
Dtsch. med. Wschr. 109, 745-750  
( 1984 )
- de Nicola, P.,  
Tassi, G.
- Zerebrovaskuläre Insuffizienz im Alter: Langzeitbehandlung mit Buflomedil  
Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten, Kongress, München, 206-212 ( Karger, Basel 1981 )

- Pohle, W.,  
Hirche, H.,  
Barmeyer, J.,  
Schümichen, C.,  
Hoffmann, G.      Doppelblindstudie mit Naftidrofuryl-Hydrogenoxalat bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit  
Med. Welt, Bd. 30, Heft 7, 269-272  
( 1979 )
- Reuse-Bloom, S.      Action of buflomedil on normal and spasmodic pial arterioles in the rabbit  
Microvasc. Res. 17, 95 ( 1979 )
- Rooth, G.      Continuous Transcutaneous Monitoring of  $PO_2$  and  $PCO_2$   
Acta anæsth. scand. Suppl. 70, 175  
( 1978 )
- Rosas, G.,  
Cerdeyra, C.,  
Lucas, M.A.,  
Parano, J.R.,  
Villa, J.      Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Buflomedil und Naftidrofuryl bei der Behandlung der Claudicatio intermittens  
Angiology 32, 291-297 ( 1981 )
- Seebach, G.,  
Staudt, B.,  
Latta, E.      Klinische Erfahrungen mit der transkutanen  $PO_2$  Messung bei Früh- und Neugeborenen  
in: P. Emmerich ( Hrsg. ) Pädiatrische Intensivmedizin, Thieme Stuttgart 1977
- Stosseck, K.      Transkutane Sauerstoffmessung: Methodik und klinische Anwendung  
Anästhesiologie und Wiederbelebung  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New-York 1977

- Sunder-Plassmann, L. Bedeutung des Kollateralwiderstandes bei arterieller Verschlusskrankheit  
Therapiewoche 33, 93 ( 1983 )
- Sunder-Plassmann, L., Tissue  $PO_2$  and Transcutaneous  $PO_2$   
Meßmer, K., as Guidelines in Experimental and  
Becker, H.M. Clinical Drug Evaluation  
Angiology 32, 686 ( 1981 )
- Sunder-Plassmann, L., Transkutane Sauerstoffdruckmessung  
Abendroth, D., und Telethermographie - Anwendungsmöglichkeiten in der Angiologie  
Becker, H.M. Angiodynamik und Angiopathie  
Symposium Monte Carlo, 64  
( Zuckschwerdt, München 1985 )
- Trübestein, G., Buflomedil bei arterieller Verschlusskrankheit  
Balzer, K.,  
Bisler, H. Dtsch. med. Wschr. 107, 1957-1960  
( 1982 )
- Trusheim, H., Der Wert der transkutanen Sauerstoffpartialdruckmessung bei der  
Knecht, H., Beurteilung des Schweregrades  
Sperling, M. arterieller Verschlusskrankungen  
Biomed. Technik 25, Ergänzungsband, 400 ( 1980 )
- Waldeyer, A., Die Haut und ihre Anhangsgebilde  
Waldeyer, U., Anatomie des Menschen,  
Mayet, A. Walter de Gruyter, Berlin, New-York,  
12. Auflage, 93 Abb. 72 ( 1975 )

Wurzinger, L.J.

Wirkungen von Buflomedil auf die  
spontane und auf die adrenalinin-  
duzierte Plättchenaggregation  
in vitro und nach intravenöser  
Verabreichung unter Heparin-Anti-  
koagulation

Mikrozirkulation und arterielle  
Verschlußkrankheiten, Kongress,  
München, 77-82 ( Karger, Basel 1981 )

## Lebenslauf

Am 21. Mai 1957 wurde ich als sechstes von sieben Kindern des Facharztes für Innere Medizin, Dr. med. Fritz Utz, und seiner Ehefrau, der Apothekerin Marga Utz, geb. Jäger, in Augsburg geboren.

Im September 1963 trat ich in die Volksschule der Englischen Fräulein in Augsburg ein. Vom September 1967 bis zum Juli 1974 besuchte ich das Gymnasium der Englischen Fräulein. Wegen eines Wohnungswechsels meiner Eltern nach Grainau trat ich im September 1974 in das Gymnasium der St. Irmengard-Schule in Garmisch-Partenkirchen ein, wo ich 1976 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1976/77 ließ ich mich an der Pharmazeutischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg immatrikulieren.

Im Sommersemester 1977 wechselte ich zur Medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg. Dort legte ich 1979 die Ärztliche Vorprüfung, 1980 den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Im Sommersemester 1981 wechselte ich an die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Nach Famulaturen in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik des Kreiskrankenhauses Garmisch-Partenkirchen und bei Herrn Dr. med. Krieg, Arzt für Chirurgie und Sportmedizin, in Wolfratshausen legte ich 1982 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab.

Während des Praktischen Jahres wurde ich an der 2. Frauenklinik, an der 2. Medizinischen Klinik und an der Chirurgischen Klinik der Universität München im Klinikum Großhadern ausgebildet.

Am 7. April 1983 bestand ich die schriftliche und am 4. Mai 1983 die mündliche Prüfung des dritten Teils der Ärztlichen Prüfung.

Vom September 1983 bis zum April 1985 war ich an der Chirurgischen Klinik der Universität München im Klinikum Großhadern als Assistenzärztin angestellt.

Seit dem 1. Mai 1985 bin ich an der Anästhesiologischen Klinik der Universität München im Klinikum Großhadern als Assistenzärztin tätig.

Seit dem 12. Juli 1985 bin ich mit dem Assistenzarzt für Anästhesie Rainer Jäckel verheiratet.

Am 4. Dezember 1986 wurde unser Sohn Markus geboren.











